抗血栓栓塞藥物的臨床應用

陳和昌*謝明村**張瑛玲**

前　言

體內血栓形成所併發的疾病，最令臨床醫師感到棘手。常見的腦中風、心肌梗塞及血栓病等與心臟血管系統有關的疾病，至今都還高居各國十大死亡原因的前位。儘管如此，只要適時而正確地應用抗血栓栓塞的藥物來預防和治療此類疾病，仍有助於病情的改善和控制，甚而能及時挽救病人的性命。

血栓栓塞的形成及其影響

在心臟血管系統內，常因下面 3 個因素促使血小板在心血管內壁上發生粘著和聚集(platelet adhesion and aggregation)的現象：一、血流的鬱滯(stasis)二、心臟血管內膜的損傷(endothelial damage)三、血液的凝固性過強(hypercoagulability)。血小板發生聚集時會釋出thromboxane A_2 (T_xA_2)；T_xA_2會引起血管的收縮並使血小板的聚集更形增加。

當纖維蛋白原(fibrinogen)在內因性與外因性凝血機轉(intrinsic & extrinsic coagulation mechanism)活化後，會轉變成爲纖維蛋白(fibrin)。纖維蛋白並且形成網狀組織，把聚集的血小板更穩固地結合起來而形成血栓(thrombus)。血栓中亦常常有紅血球和白血球的存在。除此之外，體內的estrogen、epinephrine與norepinephrine也會促進血栓的形成；惡性腫瘤(特別是胰臟的惡性腫瘤)的病人，亦常常有血栓形成的傾向。

正常體內相對地具有溶解血栓的防禦機制：fibrinolytic system。它會使已經形成的血栓，在 3 到 7 天內自然地溶解掉。除此機制外，正常血漿中亦發現有抑制血栓形成作用的物質。其中研究較清楚的有：prostacyclin(PGI_2)、antithrombin Ⅲ及protein C。

肝臟與網狀內皮系統(reticuloendothelial system)能把活化的凝血因子、胞漿素原活化物(plasminogen activator)與溶解在血液中的纖維蛋白去除掉。因此，當肝臟與網狀內皮系統清除這些因子的功能下降時，體內即可能會發生廣泛性的血栓形成或全身性的纖維蛋白溶解(widespread thrombosis or systemic fibrinolysis)。

在動脈血管處所形成的血栓，主要是因動脈內膜受傷害所致。動脈血栓會使受此動脈營養的組織發生缺血和梗塞的情形。

在靜脈內的血栓，則主要是因血流的鬱滯所造成。靜脈系統因旁支循環比較多(collateral circulation)，所以不太會受少數靜脈血栓的存在而干擾血流。但因靜脈血栓所產生的主要問題有：一、當血栓剝落後，易隨著血流到達遠端的動脈而發生阻塞(embolism)二、栓塞後靜脈功能不全(post-thrombotic venous insufficiency)。

抗血栓栓塞藥物(anti-thromboembolic drugs)

抗血栓栓塞藥物可分成 3 大類：一、抑制纖維蛋白形成者，例如heparin、warfarin、ancrod　二、溶解已形成之纖維蛋白者，例如urokinase、streptokinase、tissue plasminogen activator、Stanozolol　三、抑制血小板凝集者，例如Aspirin®、Persantin®、sulfinpyrazone、dextran、ticlopidine。

一、抑制纖維蛋白形成者：

(一)Heparin：

1. 作用和機序：Heparin主要是使antithrombin Ⅲ增加；少量時可催化性地加速antithrombin和thrombin間的反應速率。antithrombin Ⅲ能中和掉一些已被活化的凝血因子(factors Ⅱa、Kallikrein、Ⅺa、Ⅸa、Ⅹa、Ⅻa與ⅩⅢa)。因此，heparin能夠抑制纖維蛋白的形成，但不能溶解已形成的纖維蛋白。換言之，heparin會抑制血栓的形成而不溶解已形成的血栓。當體內antithrombin Ⅲ缺乏時，heparin則無法發生作用。此外，heparin亦能下降血中的三酸甘油脂(triglyceride)。
2. 劑量、給藥方法及作用時間：給予heparin前，最好先抽血檢驗，以獲得下面各項基礎數據——

中國醫藥學院北港附設醫院內科*
中國藥學研究所**

Lee-White clotting time、activated partial thromboplastin time(aPTT)、prothrombin time(PT)、platelet count、white cell count與hematocrit(Hct)，前3者可用以調整劑量，其中以aPTT爲最好的指標，可做爲是否有出血危險的篩選試驗(screening test)；但若爲評估heparin的治療效果，aPTT則不是一項精確指標。在給予病人正式治療前，最好先以1,000 μ的heparin爲病人做過敏反應試驗。

Heparin的治療劑量爲初劑量5,000到10,000單位，然後每小時每公斤體重給予15～20單位的維持劑量。如病人有散佈性血管內凝固現象(disseminated intravascular coagulation,DIC)且必須使用heparin時，其劑量要減半投予。爲預防血栓的形成，一般是以5,000人heparin，每天2到3次的方式給藥，此劑量不會影響aPTT，但會抑制凝血因子的活化。

Heparin不由消化道吸收。因此，在預防血栓形成時，是選以皮下給藥；而治療劑量的投予，則採由靜脈途徑。一般靜脈給藥時，最好先以靜脈點滴液稀釋，且其濃度不要超過20,000 μ/l，然後再慢慢地點滴。如此可減少出血併發症的產生。

Heparin亦可經由肌肉和肺泡膜吸收。但肌肉給藥，有時會引起局部的血腫；肺泡膜吸收法，則至目前還未應用於臨床上。

Heparin由靜脈給藥，常可立即發生作用；由皮下給藥則在20到30分鐘內產生作用。作用時間約有5個小時。

3. 副作用：(1)過敏反應(2)約5%的病人會發生出血的情形(3)每天用量在1,500單位以上且連續使用超過3個月以上者，會發生血鈣過低症與骨疏鬆症(warfarin無此副作用。因此，必須長期使用抗纖維蛋白形成劑的病人，即可選用warfarin來治療。)(4)血小板減少症(8%)—有25%的病人會發生輕度的血小板減少症，這可能是因heparin促使血小板發生凝集的結果；另外，少數的病人則發生嚴重的血小板減少症，此可能是因抗體的產生所致(5)雖然heparin不會通過胎盤，但有報告指出heparin有造成早產與死產的情形。

4. 用藥之注意事項和禁忌：heparin給予治療劑量時，aPTT必須每4～6小時測驗1次，直到aPTT爲給藥前的1.5到2.5倍。以後每天測定1次即可。Platelet count、white cell count與hematocrit最好每3天測定1次。如病人有出血傾向及血栓栓塞發生時，則應立即檢測上述項目。Heparin的治療過程，可能會發生血栓栓塞，並常合併有血小板減少的情形。因而有關的血液檢測是不容忽視的。

孕婦在分娩前，需停止使用heparin。分娩後亦得待到流血傾向完全中止，方可再用。此外，heparin不可與ethanol並用。

Heparin在肝硬化病人體內停留時間會延長；在急性肝細胞壞死者，則縮短；在作透析的病人，停留時間不受影響；對腎切除的病人，其半衰期則增加50%。

5. Heparin拮抗劑的使用：當病人因使用heparin而發生出血情形時，可用protamine sulfate來拮抗之。Protamine sulfate亦具抗凝血作用。因此以它來拮抗heparin時，其劑量的調整要非常小心。下面幾點事項可幫助我們調整protamine sulfate的使用劑量——(1)如果可以做試管內滴定(in vitro titration)時，protamine sulfate的使用量即可直接測定出來(2)如果剛做完heparin的靜脈推注(IV. push)，則大約每100單位的heparin，需要1 mg protamine sulfate來中和；如果heparin靜脈推注已經過半小時，則需用0.5 mg protamine sulfate來中和100 μ的heparin (3)如果heparin以持續性靜脈點滴給藥時，先計算前1小時靜脈點滴所用之heparin總量，再每100 μ heparin以1 mg protamine sulfate中和之(4)通常protamine sulfate的使用量很少超過100 mg以上(5)Protamine sulfate以靜脈給藥的注射速度要緩慢。每分鐘不超過20 mg；每10分鐘不超過50 mg；每小時則不超過200 mg。

6. 臨床用途：理論上，阻止纖維蛋白形成都可使用heparin。然需考慮heparin的副作用是否比纖維蛋白形成所造成的害處大。目前，臨床上heparin常應用於下面幾種情況——(1)預防性地阻止靜脈和心臟血管內血栓的形成(venous & cardiac thrombosis)(2)進行性阻塞型腦中風(progressing stroke)(3)暫時性缺血型腦中風(transient ischemic attacks,TIAs)以Aspirin或／和Persantin治療無效時(4)腎血管的血栓栓塞。

(二)Warfarin：

1. 作用和機序：warfarin主要是與vit.k發生競爭性拮抗作用，以干擾肝臟合成活化型維他命K依賴性凝血因子5、7、9、和10(vitamin K-dependent clotting factors)的步驟，而達到抑制凝血的作用。Warfarin與heparin一樣地，不會溶解已形成的血栓，但能抑制新血栓的形成。

2. 劑量、給藥方法和作用時間：如果給予heparin治療後，需使用warfarin來做維持性治療時，warfarin需在heparin停止使用前的3到5天開始給藥。

使用warfarin治療前，最好先有如下的基線數據做爲使用的指標——one-stage prothrombin time、white cell count、platelet count和Hct。一般認爲，病人若無法利用one-stage prothrom-

bin time來調整給藥劑量時，最好不要以warfarin來治療。Warfarin是否需給予初劑量(loading doses)，各家意見不一，但大致主張先給 10 mg/d，對體重較重者，則可再給 1 次 10 mg／d，然後投與維持劑量 2 ～15 mg。

Warfarin主要經肝臟代謝。口服給藥後 2 到 5 天才會發生作用。作用時間約爲 2 到 10 天。

3. 副作用：(1)出血(2)血小板減少症(3)白血球減少症(4)懷孕早期使用可能發生畸胎，末期則會造成胎兒出血，只能使用在懷孕中期。(5)protein-C缺乏的病人，給予warfarin後的 1 ～ 2 天內，可能會造成小血管栓塞而導致皮膚的壞疽。

4. 用藥之注意事項及禁忌：給予治療劑量的warfarin時，需嚴密監視one-stage prothrombin time，使其維持在正常值的 2 ～2.5 倍；給予預防性劑量時，則使維持在正常的 1 ～ 2 倍。

   給藥後的 2 天，可再測one-stage prothrombin time，然後每 1 到 2 天測定此值 1 次，直到穩定爲止。此後漸漸延長到每個月測定 1 次。如果heparin與warfarin同時給藥時，heparin以間歇性方式給藥，則one-stage prothrombin time要在下次給予heparin前做測定；若以持續性方式給藥，則會使one-stage prothrombin time延長 1 ～ 2 秒。

   突然地停用warfarin，不會導致反彈性高凝血力的發生(rebound hypercoagulability)。因此不需再用warfarin治療時，可立即停藥。

   個體對warfarin的反應有時會有很大的差異性。具有下列各種情況的病人，對warfarin常會比較敏感—(1)營養不良者(2)肝功能不好者(3)血漿白蛋白(albumin)減少者(4)年老者。

5. Warfarin拮抗劑的使用：使用warfarin發生出血狀況時，可口服給予vitk$_1$ 10～20 mg以阻止輕微性出血，且能使one-stage prothrombin time在 24 小時內回復到正常值範圍。嚴重性出血時，則先靜脈給予vitk$_1$ 50 mg。如無效，再注射 1 次。此後，在必要時可以新鮮冷凍血漿來處理。由於病人使用過vitk$_1$處理出血狀況後，要再以warfarin繼續治療，可能會使warfarin的作用難以發揮。所以，當病人日後還需繼續使用warfarin治療時，最好以新鮮冷凍血漿來處理出血情形。

6. 臨床用途：warfarin與heparin的臨床用途相似。但heparin一般用在急性期的治療；而warfarin則用於慢性期治療。

㈢Ancrod：

Ancrod是由Malayan pit-viper的毒液所純化出的一種物質。它會促使fibrinogen轉變成fibrin，由此形成的fibrin不易聚合成大分子。因而易被網狀內皮系統和纖維蛋白溶解系統清除掉。Ancrod在臨床治療的應用，可能有下面 2 點值得參考：1. Ancrod的反應可被預期，且不太需要做各項血液數值的測定，以監視治療劑量的使用，所以可能比heparin好。但因其價錢昂貴，故無法被廣泛地使用 2. Ancrod會使血中fibrinogen的濃度減低，進而下降血液的粘稠度。

二、溶解已形成之纖維蛋白者：

㈠Urokinase：

1. 作用和機序：Urokinase可直接產生胞漿素原活化作用(plasminogen activation)，促使胞漿素原(plasminogen)轉變成胞漿素(plasmin)，進而溶解已形成的纖維蛋白。

2. 劑量、給藥方法及作用時間：有人主張在使用urokinase治療之前，應先對病人做下面各項檢測：thrombin time(TT)、prothrombin time(PT)、partial thromboplastin time(PTT)、activated partial thromboplastin time(aPTT)、platelet count、white cell count、Hct。在調整urokinase的使用劑量上，TT可能是最重要的一項參考數值。但亦有人認爲，urokinase一般只是以 24 小時內連續給藥的方式應用之。在此短時間內不太需要做上述的各項檢查，並且只需注意病人有無出血現象即可。

   Urokinase的給藥方式，最好利用導管作局部的輸注(infusion)。若沒有導管，可採由靜脈給藥。其半衰期約爲16分鐘。靜脈給藥的初劑量是4,400 IU／kg；以後則每小時每公斤體重給予4,400IU的urokinase，並連續 12 到 24 小時給藥。

3. 副作用：約有 5 ～ 7 ％的病人會產生出血現象。

4. 用藥之注意事項及禁忌：以urokinase治療時，在給藥後的 4 小時要測定TT的數值；以後則每 12 小時檢測 1 次。TT值需增加爲給藥前的 1.5 到 5.0 倍。

   如果給藥後 4 小時所測得的TT值是給藥前的1.5 倍以下，則要檢查血漿中plasminogen的含量。如不足則補充plasminogen、plasma或cryoprecipitate以便繼續urokinase的給藥。

   Urokinase的治療過程如發生出血情況，可以aminocaproic acid(Amicar)®來對抗。以口服或靜注方式給予 5 mg的Amicar，後再每小時給予 1 gm，直到止血爲止。靜脈注射給藥速度要慢。

   Urokinase不能與其他的抗凝血劑合併使用。停止urokinase的給藥後，應使用heparin來繼續治療。但必須等到TT值回復到治療前的 2 倍之內，方可開始heparin的投與。使用urokinase時，一般不需要給予初劑量(loading dose)。

5. 臨床用途：理論上，要溶解已形成的纖維蛋白，可選用urokinase。但目前urokinase在臨床的實際使用是在緊急狀況下，例如急性心肌梗塞

(acute myocardial infarction)、急性肺梗塞(acute pulmonary infarction)、急性髂股血栓靜脈炎(acute iliofemoral thrombophlebitis)。這些情形發生時，如不立刻溶解血栓栓塞，則會即刻導致組織嚴重的傷害。Urokinase比streptokinase具有較多理論上的好處—(1)比較不會發生對人體不利的免疫反應(2)比較能夠預期其反應(3)不需給予初劑量(4)能更快地發生反應。但urokinase的價錢比streptokinase貴—urokinase連續給藥 12 小時的治療費用相當 8 倍於streptokinase連續給藥 24 小時所需的花費。到目前爲止尚沒有足夠的臨床試驗數據支持「urokinase比streptokinase理論上好」的說法，且urokinase的價錢昂貴。因此，對這 2 種藥物的選用，往往先選用streptokinase。當以streptokinase治療無效時，才再考慮選用urokinase。

(二)Streptokinase：

Streptokinase與urokinase各方面都相似，但仍有下面幾點應注意：1.初劑量一般是以 250,000 單位投與。將streptokinase溶於normal saline或 5％ dextrose solution內，然後靜脈給藥。以後則 100,000 units／hr靜脈滴注(IV infusion)。2.有人認爲間歇性靜脈注射(intermittent iv injection)給藥，效果比較好。因爲這樣的給藥方式，可使血液中plasminogen的量，有足夠的時間回復到正常範圍。3.比urokinase較可能產生過敏反應。因此，需隨時準備應付過敏反應的發生。有人主張在streptokinase的靜脈滴注液中(infusion fluid)，加入hydrocortisone。4.Streptokinase治療無效時，即可改用urokinase。

(三)Tissue type plasminogen activator：

此組織型胞漿素原活化劑(tissue type plasminogen activator)能選擇性地活化結合在纖維蛋白上的胞漿素原，使轉變成胞漿素，而促使血栓上纖維蛋白的溶解。這類型的藥物，理論上比urokinase更好的說法，尚有待臨床實驗進一步的證明。表 1 爲 3 種纖維蛋白溶解劑的比較。

表 1　3 種纖維蛋白溶解劑的比較

Systemic activation of the fibrinolytic system	Streptokinase	Urokinase	Tissue plasminogen activator
with fibrinogenolysis	+++	+++	+or−
circulating antibody	Yes	No	No
circulating inhibitor	No	Yes	Yes
antigenicity	Yes	No	No
bleeding risk	Yes	Yes	Minor
allergic reactions	Yes	No	No
other side effects	Yes	No	No
bolus or infusion	infusion	infusion	infusion

(四)Stanozolol：

一般言之，服用同化類固醇(anabolic steroid)類的藥物超過一段時間後，會使血漿的纖維蛋白溶解活性稍爲增加。許多化合物都顯示出具有這種特性，但只有同化類固醇中的stanozolol，在英國領有纖維蛋白溶解加強劑(fibrinolysis enhancing drug)的產品執照。

口服活化劑的作用機轉，可能是促使活化物質(activator)從血管壁(vessel wall)釋放到血漿中，並且也增加血管中纖維蛋白溶解活化物質的生成速率(the rate of synthesis of vascular fibrinolytic activator)。

三、抑制血小板凝集者：

(一)Aspirin和Persantin：

Aspirin能抑制platelet cyclooxygenase；Persantin則抑制phosphodiesterase而使血小板內cAMP的濃度增加。2 者都能抑制血小板的凝集。Aspirin小劑量會抑制thromboxaneA_2；大劑量則抑制PGI_2。Persantin亦可刺激PGI_2的形成並強化其作用。

Aspirin的用量，依國立台灣大學最新的研究結論是：其抗血小板的劑量在 75 mg qd到 300 mg qd之間，而在台大醫院最普遍之用法爲Tapal 100mg qd。

(二)Dextran(Dextran 40、70、75)：

3種dextran的差別在於分子量(molecular weight)的不同。

Dextran一般做爲血漿擴張劑(plasma expanders)用。分子量較小的dextran 40 則被認爲比較有阻止紅血球粘集的效果。

Dextran對血小板功能(platelet function)和血液凝固性(blood coagulation)具有不明確的作用(ill-defined action)。在體外，dextran不會抑制血小板凝集。但血液中血小板粘著的病人，以dextran治療可得改善，而且出血時間(bleeding time)也稍被延長。此外，dextran顯出能干擾纖維蛋白交錯聯結(fibrin cross-linking)的正常過程。

Dextran是以糖分子(sugar molecule)爲基礎的聚合體(polymer)，並且具有在它所欲結合之物體表面形成薄膜的傾向。從dextran干擾血型鑑別(blood grouping)上得知，它會粘附在紅細胞(red cells)表面；且能同樣地覆蓋在血小板和血管表面。

(三)Sulfinpyrazone、Ticlopidine：

此兩種藥物已漸少用。

依病情、病程和抗血栓栓塞藥物間的應用作歸納

一、就發病機轉與藥理作用而論：

(一)如果要溶解纖維蛋白時，則用纖維蛋溶解劑：urokinase，streptokinase，tissue-type plasminogen activator，stanozolol。理論上，前 3 者用於急性

期，且其臨床療效tissue-type plasminogen activator＞urokinase＞streptokinase；stanozolol適用於慢性期。

(二)如果要阻止纖維蛋白的形成，則使用抗凝血劑：heparin、warfarin。Heparin用在急性期；warfarin用在慢性期。

(三)如果要抑制血小板凝集，則用抗血小板劑：aspirin、persantin、dextran。

(四)如果要減少血液中的纖維蛋白原(fibrinogen)，則使用Ancrod。在理論上，其具有比heparin好的特點，唯獨價錢太貴而無法廣泛使用。

(五)如果血栓栓塞是因血流鬱滯所引起，可考慮用各種加速血流的方法來改善病況。如鼓勵心衰竭的患者，做適量運動並給予藥物降低血液粘稠性。此外，給予dihydroergotamine mesylate 0.5mgⒽbid，可促使靜脈血管收縮而防止血液在靜脈內鬱滯。

(六)如果血栓栓塞並非因血液凝固性太強所致，而其病因又無法根除時，可考慮使用抗血栓栓塞藥物來治療。但此時應注意有無出血的危險。

(七)如果心臟血管內膜受傷害，則想辦法回復其完整性。如使用消炎藥處理發炎的情形；外科可校正之解剖學上的問題，即可考慮採取手術的方法解決。

二、就病程緊急的程度而論：

緊急時期用纖維蛋白溶解劑；慢性期用抗血小板劑；亞急性期則用抗凝血劑。

依身體各部所發生之血栓栓塞討論其治療方式

一、腦部：

(一)急性期：此期除非病人已發生完全中風(complete stroke)超過3個禮拜之久，否則，一般都是投與治療劑量的heparin。至於urokinase、streptokinase和tissue-type plasminogen activator等，溶解纖維蛋白的藥物是否比heparin好，現還在研究中。對於血液粘度太高的患者，有人試以靜脈切開術(venesection)處理並靜脈給予dextran 40，似有所幫助。此外，應注意病人有腦部水腫時，可用glycerol，steroids來治療；小腦半球梗塞(cerebellar hemisphere infarction)的病人，則需會診神經外科共同處理。

(二)慢性期：可使用抗血小板劑來治療此期的病人。當抗血小板劑無法控制病情時，再考慮抗凝血劑的使用。對於頸動脈(carotid artery)與鎖骨下動脈(subclavian artery)處，出現血栓的病人，可考慮作動脈內膜切除術(endarterectomy)。但此手術的價值性，目前尚無定論。

二、心臟：

(一)急性期：可用纖維蛋白溶解劑治療。Urokinase，streptokinase最好作局部注射；如不能，則改由靜脈給藥亦可。Tissue-type plasminogen activator一般則由靜脈投藥。

(二)亞急性期：此期可用heparin來治療。

(三)慢性期：給予抗血小板藥物。當心臟內膜受損時，會產生血栓，進而發展成栓塞。因此，爲阻止心內膜血栓的形成時，一般都先考慮使用抗凝血劑；如治療無效，再考慮口服投予600 mg的aspirin，1天2次。

三、主動脈：

(一)急性期：通常對此期病人的治療，先考慮開刀處理；其次是給予纖維蛋白溶解劑；再則給予抗凝血劑。

(二)慢性期：此期選用抗血小板劑治療。

四、肺部：

(一)急性期：病人收縮壓＜100 mmHg，體內氧分壓下降、小便減少時，應考慮作栓子切除術(embolectomy)；要不然則使用纖維蛋白溶解劑。此外，爲阻止下肢的栓子(emboli)不斷地進入肺動脈時，可考慮做下腔靜脈阻斷術(inferior veno cava interruption)。

(二)亞急性期：使用heparin治療。

(三)慢性期：使用warfarin；不能用warfarin時，可改以抗血小板劑治療。

五、腎臟：

在急性期使用heparin；在慢性期則用抗血小板劑。

六、下肢：

在急性期與亞急性期使用heparin。慢性期則使用warfarin或抗血小板藥物。當內科治療失敗時，則考慮外科治療。

慢性期以內科治療半年無效時，可考慮外科治療。長期臥床的病人，給予heparin 5,000 UnitⒽbid-tid，可預防血栓的形成。靜脈收縮不良的病人，除heparin 5,000 UⒽ「皮下注射」bid-tid外，再加上dihydroergotamine mesylate 0.5 mgⒽbid，效果會更好。但受傷的病人與做臀部(hip)開刀的病人，則要用aspirin 650 mg P.O. bid來預防血栓形成。

參考文獻

1. Douglas M. Tollefsen: Disorders of Hemostasis, in Manual of Medical Therapeutics, edited by Matthew J. et al, Little, Brown and Company, Boston／Toronto, 1986；271.
2. Robert A. O Reilly: The Pharmacological Basis of Therapeutics, edited by Alfred Goodman Gilman et al, Macmillan Publishing Company, New York, 1985;1338.
3. Wesley G. Clark et al: Goth's Medical Pharmacology, edited by Stephanie Bircher, The C. V. Mosby Company, 1988；459.
4. 金銘圖書公司：Textbook of Pharmracology, chapter 21.